



SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT

EidGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 o, 17/03

Int. Cl.:

C 07 c 157/06

Gesuchsnummer:

4186/62

Anmeldungsdatum:

5. April 1962, 17¼ Uhr

Patent erteilt:

15. März 1967

Patentschrift veröffentlicht:

31. August 1967

S

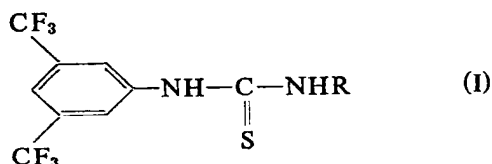
HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung neuer Thiocarbanilide

Dr. Henry Martin, Basel, Dr. Paul Schmidt, Therwil, und Dr. Max Wilhelm, Allschwil, sind als Erfinder genannt worden

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der neuen Thiocarbanilide der Formel



worin R für einen substituierten oder unsubstituierten aromatischen Rest steht.

Der aromatische Rest R ist vor allem ein unsubstituierter oder substituierter Phenylrest. Substituierte Phenylreste sind vor allem 1- bis 4fach substituierte Phenylreste, wobei als Substituenten besonders Alkyl- oder Alkoxyreste, F-, Cl-, Br- oder J-Atome, die Gruppen

$-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,

$-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHA}$, $-\text{OH}$, $-\text{SCN}$, $-\text{SO}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{A} \\ \diagup \diagdown \end{smallmatrix}$,

$-\text{COOH}$, $-\text{COOA}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHA}$ oder

$-\text{CONA}_2$,

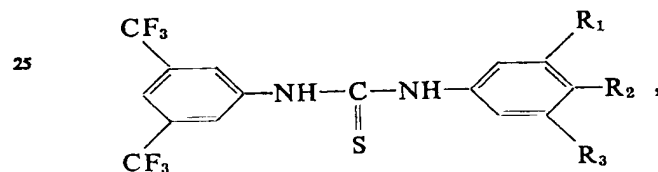
wobei A für einen niederen Alkylrest steht, in Frage kommen.

Alkylreste sind vor allem Niederalkylreste mit 1-5 Kohlenstoffatomen, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, gerade oder verzweigte, in beliebiger Stellung gebundene Butyl- oder Pentylreste. Alkoxyreste sind z. B. die die erwähnten Alkylreste enthaltende Alkoxyreste.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie können als Mittel zur Bekämpfung von schädlichen Organismen, insbesondere Würmern, wie Bandwürmern, bei Warmblütern Verwendung finden. So wurde z. B. gefunden, daß man durch die Verwendung von Carbaniliden der ange-

benen Formel bei der Fütterung von Haustieren, wie Wiederkäuern, z. B. Rindern, Schafen oder Ziegen, Pferden, Schweinen, Hunden, Katzen, Pelztieren, Kaninchen, Geflügel wie Hühnern, Truthühnern, Enten, Gänsen und Zimmervögeln, das durchschnittliche Wachstum und den Gewichtsgewinn bzw. das sonstige Wohlbefinden und Gedeihen fördern und vornehmlich durch Wurmbefall auftretende Schäden verhindern oder wesentlich verringern kann. Eine besonders gute Wirkung entfalten die neuen Mittel bei Pelztieren, Hunden, Katzen, Zimmervögeln, Wiederkäuern und Pferden, die häufig mit Bandwürmern befallen werden, wie z. B. Taenia-, Mesocostoides-, Diphylobothrium-, Diphylidium-Arten bei Hund, Katze und Pelztieren, sowie Davainea- und Raillietina-Arten bei Zimmervögeln, Moniezia-Arten bei Wiederkäuern und Anoplocephala-Arten beim Pferd. Die neuen Mittel können dementsprechend als Medikamente oder Futterzusätze verwendet werden.

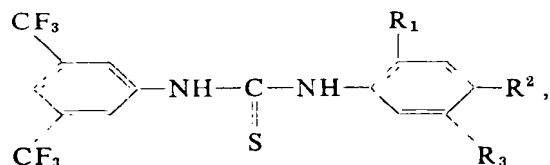
Besonders hervorzuheben sind z. B. Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



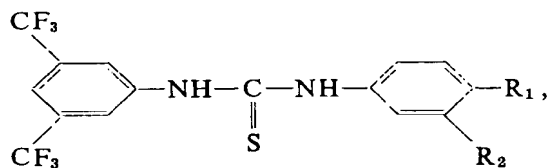
worin R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und einen Alkyl- oder Alkoxyrest, ein F-, Cl-, Br- oder J-Atom, die Gruppe $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$,

$-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHA}$, $-\text{OH}$, $-\text{SCN}$, $-\text{SO}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{A} \\ \diagup \diagdown \end{smallmatrix}$

$-\text{COOH}$, $-\text{COOA}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHA}$ oder $-\text{CONA}_2$ bedeuten, wobei A für einen niederen Alkylrest steht, Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und einen Alkyl oder Alkoxyrest, ein F-, Cl-, Br- oder J-Atom, die Gruppe

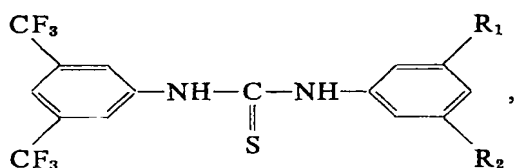
$-\text{OH}$, $-\text{SCN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$,

$-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{A} \\ \text{A} \end{smallmatrix}$,

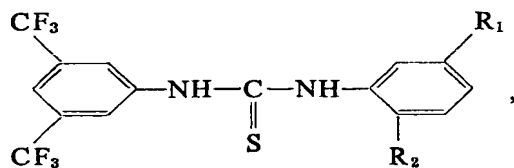
$-\text{SO}_2\text{NHA}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOA}$, $-\text{CONH}_2$,

$-\text{CONHA}$ oder $-\text{CONA}_2$

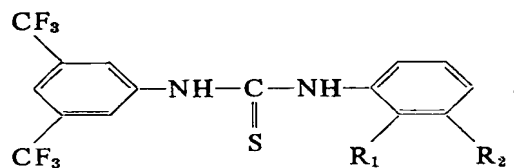
bedeuten, wobei A für einen niederen Alkylrest steht, Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



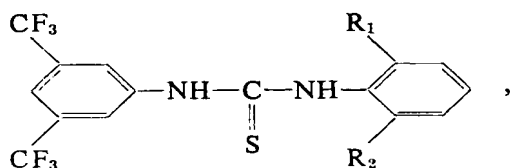
worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



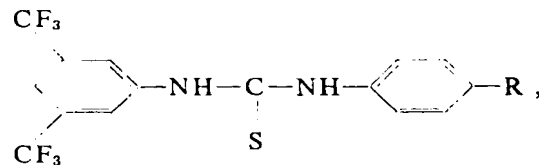
worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



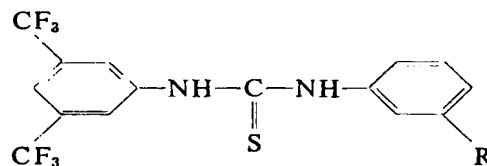
worin R einen Alkyl- oder Alkoxyrest, ein F-, Cl-, Br- oder J-Atom, die Gruppe

$-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,

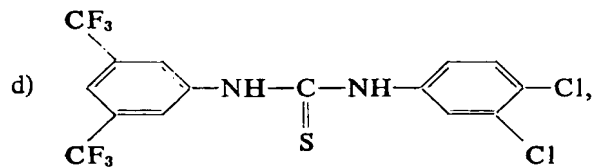
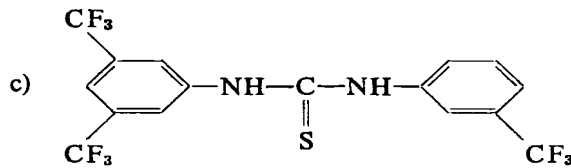
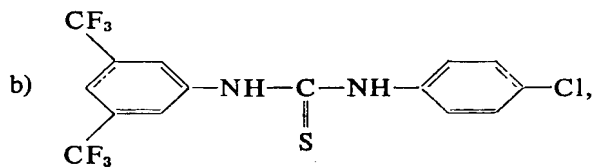
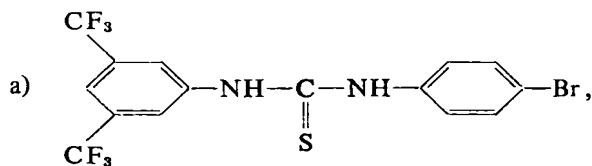
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHA}$, $-\text{SO}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{A} \\ \text{A} \end{smallmatrix}$,

$-\text{COOH}$, $-\text{COOA}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHA}$ oder $-\text{CONA}_2$

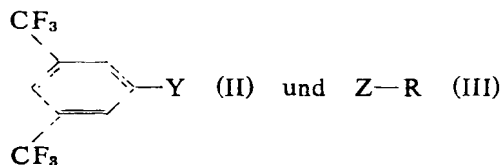
bedeutet, wobei A für einen niederen Alkylrest steht, und Thiocarbanilide der allgemeinen Formel



worin R die oben angegebene Bedeutung hat, z. B. die Verbindungen der Formel



Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formeln



miteinander umgesetzt, wobei die Reste Y und Z unter Kondensation oder Anlagerung die Thioharnstoffbrücke bildende Reste sind und R die oben gegebene Bedeutung hat. Zum Beispiel steht einer der Reste Y und Z für die freie Aminogruppe und der andere für die Gruppe der Formel $-N=C=S$.

So kann man bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen z. B. folgende Aminoverbindungen verwenden:

Anilin bzw. substituierte Aniline, wie z. B.

p-Chloranilin, 3,4-Dichloranilin, 3,5-Dichloranilin,
2,5-Dichloranilin, 3,4,5-Trichloranilin,
2,4,5-Trichloranilin, 3-Chlor-4-bromanilin,
3-Chlor-4-methoxyanilin, 3-Chlor-4-methylanilin,
3-Trifluormethylanilin,
2-Chlor-5-trifluormethylanilin,
3-Trifluormethyl-4-chloranilin,
Bis-3,5-trifluormethylanilin, 4-Bromanilin,
2,4-Dichloranilin, 4-Aminobenzolsulfonilamid,
4-Aminobenzoesäuremethylester, 4-Butoxyanilin,
4-Rhodananilin, 4-Aminoacetophenon,
4-Amino-phenyllessigsäuremethylester,
3-Bromanilin, 4-Chlor-3-methylanilin,
4-Chlor-2-methylanilin, 3,5-Dichlor-4-methylanilin,
4-Chlor-3,5-dimethylanilin,

Oxyaminobenzole, wie z. B.

4- oder 5- oder 4,5-Dichlor-2-amino-1-oxybenzol,
3,4,6-Trichlor-2-amino-1-oxybenzol,
4- oder 5-Brom-2-amino-1-oxybenzol,
4,6-Dibrom oder 4,6-Dichlor-2-amino-1-oxybenzol,
4,5-Dibrom-2-amino-1-oxybenzol,
4-Chlor-3-trifluormethyl-2-amino-1-oxybenzol.

Oder man setzt Bis-3,5-trifluormethylanilin mit Phenylisothiocyanaten um, z. B. mit solchen, welche eine oder mehrere Nitrogruppen enthalten.

Die Umsetzungen können in an sich bekannter Weise, in An- oder Abwesenheit von Lösungs- und/oder Kondensationsmitteln, bei gewöhnlicher, erniedrigter oder vorzugsweise erhöhter Temperatur erfolgen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Ausgangsstoffe können auch in Form ihrer Salze verwendet werden.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die neuen Verbindungen können zusammen mit gebräuchlichen Träger- bzw. Futterstoffen in der Human- oder Veterinärmedizin in Form von Präparaten oder als Futter- bzw. Futterzusatzmittel bei der Aufzucht von Tieren Verwendung finden.

In den nachstehenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

16,2 g 3,4-Dichloranilin werden in wenig Acetonitril gelöst und zu 27 g 3,5-bis-Trifluormethylphenylisothiocyanat (K_p 12 mm/83°) gegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich in kurzer Zeit auf 82°; es wird 1 Stunde auf dem kochenden Wasserbad gehalten und dann im Vakuum eingedampft. Dabei bleibt das 3,5-bis-Trifluormethyl-3',4'-dichlor-thiocarbanilid als feste Masse zurück; dieses wird aus Benzol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des gereinigten Produktes liegt bei 138–139°.

Beispiel 2

27,1 g 3,5-bis-Trifluormethylphenylthioisocyanat werden zu einer Lösung von 19,5 g 3-Amino-6-chlorbenzotrifluorid in 20 cm³ Acetonitril gegeben und 1 Stunde auf dem Wasserbad gehalten. Das Reaktions-

gemisch verfärbt sich leicht und wird dickflüssig. Es wird im Vakuum eingedampft und noch während 2 Stunden auf 90° erwärmt. Das feste Rohprodukt schmilzt bei 139–141°; es wird in wenig Benzol (und Tierkohle) erwärmt und die filtrierte warme Lösung mit dem gleichen Volumen Cyclohexan versetzt, wobei das 3,3',5-tri-Trifluormethyl-4'-chlorthiocarbanilid auskristallisiert. Es schmilzt bei 138,5–139°.

Beispiel 3

27,1 g 3,5-bis-Trifluormethylphenylisothiocyanat werden ohne Lösungsmittel mit 22,9 g 3,5-bis-Trifluormethylanilin versetzt und auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch erstarrt zu einem festen Kristallkuchen. Das 3,3',5,5'-tetra-Trifluormethylthiocarbanilid schmilzt aus Nitromethan umkristallisiert und mit Benzol nachgewaschen bei 184,5–186°.

Beispiel 4

17,8 g p-Dimethylamino-phenylisothiocyanat und 22,9 g 3,5-bis-Trifluormethylanilin werden zusammen auf dem kochenden Wasserbad während einiger Stunden erwärmt. Das zunächst flüssige Reaktionsgemisch verfestigt sich nach einiger Zeit zu einer kristallinen Masse. Diese wird an der Nutsche abgepreßt und das 3,5-bis-Trifluormethyl-4'-dimethylaminothiocarbanilid aus Benzol umkristallisiert.

Beispiel 5

16,5 g p-Amino-benzoesäureäthylester werden in 15 cm³ Acetonitril gelöst und mit 27,1 g 3,5-bis-Trifluormethyl-phenylisothiocyanat versetzt. Nach kurzer Zeit steigt die Temperatur auf 65°; bald darauf fällt das 3,5-bis-Trifluormethyl-4'-carbäthoxythiocarbanilid aus. Es wird im Vakuum getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert. F. 147,5–148°.

Beispiel 6

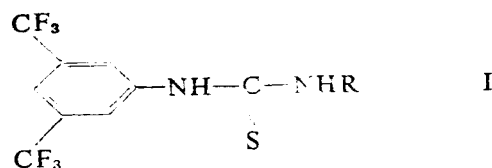
Das 3,5-bis-Trifluormethyl-3'-thiomethyl-thiocarbanilid wird aus 3,5-bis-Trifluormethylphenylisothiocyanat und frisch destilliertem 3-Methylthioanilin dargestellt. Aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert schmilzt es bei 125–127°.

In analoger Weise wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben werden die folgenden Verbindungen erhalten:

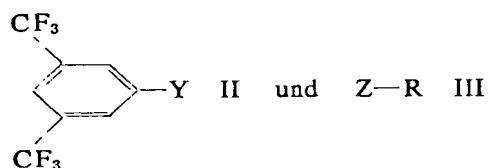
- 3,5-bis-Trifluormethyl-4'-rhodan-thiocarbanilid, F. 122°,
- 3,3',5-tri-Trifluormethyl-thiocarbanilid, F. 133–134°
(aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert),
- 3,5-bis-Trifluormethyl-4'-brom-thiocarbanilid, F. 163–164°
(aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert),
- 3,5-bis-Trifluormethyl-4'-chlor-thiocarbanilid, F. 150–151°
(aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert).

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung der neuen Thiocarbanilide der Formel



worin R für einen substituierten oder unsubstituierten aromatischen Rest steht, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formeln



oder ihre Salze miteinander umsetzt, wobei die Reste Y und Z unter Kondensation oder Anlagerung die Thioharnstoffbrücke bildende Reste sind.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man von Verbindungen der Formeln II und III ausgeht, worin einer der Reste Y und Z für die freie Aminogruppe und der andere für die Gruppe der Formel ---N=C=S steht und R die im Patentanspruch gegebene Bedeutung hat.

2. Verfahren nach Patentanspruch oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Ver-

bindungen der Formel III verwendet, worin R für einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest steht.

3. Verfahren nach Patentanspruch oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel III verwendet, worin R für einen 1- bis 4fach substituierten Phenylrest steht, der als Substituenten Alkyl- oder Alkoxyreste, F-, Cl-, Br- oder J-Atome, die Gruppen

10 ---CF_3 , ---NO_2 , ---CN , $\text{---SO}_3\text{H}$, $\text{---SO}_2\text{NH}_2$,

$\text{---SO}_2\text{CH}_3$, ---OH , ---SCN , $\text{---SO}_2\text{NHA}$, $\text{---SO}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{A} \\ \diagup \diagdown \end{smallmatrix}$,

15 ---COOH , ---COCH_3 , ---COOA , ---CONH_2 ,

---CONHA oder ---CONA_2

trägt, wobei A für einen Alkylrest steht.

4. Verfahren nach Patentanspruch oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet.

CIBA Aktiengesellschaft

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, daß gemäß Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes maßgebend ist.